Aus der chirurgischen Klinik der Universität Bern

Direktor: Prof. Dr. K. Lenggenhager

Wirkung intravenös verabfolgten Thrombins auf Gerinnungszeit und Blutplättchen, die thrombinzerstörende Kraft der Leber im Tierversuch, sowie die Neutralisierung des Thrombins durch Heparin

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Würde eines Doctor medicinae
der Universität Bern

vorgelegt von

Stephan Berther

von Tavetsch (Kanton Graubünden)

1941. Gedruckt bei Eicher & Roth, Bern

Aus der chirurgischen Klinik der Universität Bern

Direktor: Prof. Dr. K. Lenggenhager

Wirkung intravenös verabfolgten Thrombins auf Gerinnungszeit und Blutplättchen, die thrombinzerstörende Kraft der Leber im Tierversuch, sowie die Neutralisierung des Thrombins durch Heparin

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Würde eines Doctor medicinae
der Universität Bern

vorgelegt von

Stephan Berther

von Tavetsch (Kanton Graubünden)

1941 . Gedruckt bei Eicher & Roth, Bern

Auf Antrag des Herrn Prof. Dr. K. Lenggenhager von der medizinischen Fakultät zum Druck als Dissertation genehmigt.

Bern, den 9. Juli 1941.

Der Dekan der medizinischen Fakultät:

Prof. Dr. Bluntschli.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Einleitung

Vorliegende Arbeit knüpft an Versuche von *Lenggenhager* an, der feststellte, dass Kaninchen grosse Mengen intravenös verabfolgten Thrombins vertragen, dass sie jedoch nach Unterbindung der porta hepatis schon nach kleinsten Thrombinmengen akut zugrunde gehen.

Zur Erläuterung mag die Thrombosetheorie *Lenggenhagers* hier in Kürze wiedergegeben werden: Die postoperative Thrombose ist bedingt durch eine Plättchenagglutination. Die schweren Plättchenagglutinate sedimentieren an Orten langsamster Strömung. Plättchenagglutination tritt immer dann auf, wenn ins strömende Blut Thrombin gelangt, welches ein Teil des Fibrinogens als unlösliches Fibrin ausfällt. Die Blutplättchen, welche eine spezifische Affinität zum frisch ausfallenden Fibrin haben, überziehen sich im bewegten Blute mit einer dünnen, klebrigen Fibrinschicht und verklumpen dadurch miteinander. Zugabe eines gerinnungshemmenden Mittels verhindert die Plättchenagglutination.

In der vorliegenden Arbeit wird untersucht:

I. Wirkung des intravenös verabfolgten Thrombins auf die Blutgerinnungszeit und auf die Thrombocyten.

II. Welche Funktion hat die Leber im Thrombinabbau?

III. Wird die Thrombinwirkung durch Mitinjektion von Heparin gehemmt?

Versuchsanordnung

a. Die **Thrombingewinnung** wird nach Methode Lenggenhagers (Helv. med. act. 1935, 527) wie folgt aus menschlichem Zitratplasma vorgenommen. 5 ccm Zitratplasma (1 Teil 3,5 %ige Natriumzitratlösung auf 9 Teile Blut) werden in einem Messkolben abpipetiert und mit 100 ccm Aq. dest. versetzt. In dieser Lösung wird unter ständiger Rotation der Flüssigkeit CO_2 bis zur maximalen Trübung eingeleitet: Es fallen alle zur Gerinnung nötigen Faktoren aus. Die trübe Lösung wird etwa 3 Minuten lang zentrifugiert. Die vollständig klare Flüssigkeit wird abgegossen. Suspension des Sedimentes in

20 ccm physiologischer Kochsalzlösung. Nach völliger Suspension werden ca. 10 Tropfen einer 5 %igen $CaCl_2$-Lösung der gewonnenen Flüssigkeit beigegeben. Das nach kurzer Zeit auftretende Fibringerinnsel wird durch Schütteln verkleinert und sofort mit Pincette entfernt. Dieses (gegenüber dem Ausgangsmaterial) 4fach verdünnte Thrombin wird bis zum Gebrauch im Eisschrank aufbewahrt. Zur Erhaltung einer ganz klaren Thrombinflüssigkeit wird es kurz vor Anwendung zentrifugiert oder filtriert.

b. Für die **Gerinnungsbestimmung** werden vor jedem Versuch 15—20 Jenaer Reagenzgläser mit etwa 5 ccm konzentrierter Natronlauge bis zum Kochen erhitzt, mit fliessendem Wasser gut gereinigt und mit Aq. dest. nachgespült. Sie werden feucht benützt. In gleicher Weise werden alle Glaskölbchen und Messzylinder gereinigt. In diesen Reagenzgläsern wird bei jeder Gerinnungsprobe ca. 1 ccm Blut direkt aus einer freipräparierten Carotis aufgefangen. Hierbei genaues Notieren der Zeit. Nach jeder ½ Minute wird das Reagenzglas schief gehalten und um die Längsachse gedreht. Durch diese rotierende Bewegung wird das zuerst auftretende Gerinnungsklümpchen schleifenförmig an der Wand des Reagenzglases hängen bleiben, was im durchfallenden Lichte leicht zu beobachten ist. Dieser Moment wird als Zeitpunkt des Gerinnungsanfangs auf der Uhr abgelesen. Dazu sei aber erwähnt, dass das Blut keinen Schaum an der Oberfläche haben darf, da die Gerinnung bei Vorhandensein von Luftblasen früher zu beginnen pflegt als normal.

c. Die **Thrombocytenzählung** erfolgt, nach der Methode Lenggenhager, in einer gewöhnlichen Blutkörperchen-Zählkammer. Es ist darauf zu achten, dass die dazu gebrauchte sterile 3,8 %ige Zitratlösung kurz vor Verwendung gut zentrifugiert werde, um alle plättchenähnlichen Kriställchen aus ihr zu entfernen. (Schw. M. W. 1936, Seite 1289.)

d. **Zum eigentlichen Tierversuch.** Alle Versuche wurden an 1500—2000 gr schweren Kaninchen ausgeführt. Dem Versuchstier werden ca. 1 Stunde vor dem Eingriff unter die Rückenhaut 5 ccm 20 %ige Urethanlösung pro kg Körpergewicht injiziert. Die Urethannarkose wird durch Aethernarkose unterstützt. In Urethan-Aethernarkose wird dem Kaninchen eine Carotis und eine Jugularvene freigelegt. Die Carotis wird in einer Länge von ca. 5 cm freipräpariert, an ihrem distalen Ende mit 2 nahe beieinanderliegenden Klemmen abgeklemmt. Zwischen diesen zwei Klemmen wird die Carotis durchschnitten. In der Weise erhalten wir eine Blutquelle, aus der wir zu jeder Zeit durch Oeffnung und Schliessung der proximalen Gefässklemme Blut entnehmen können.

I.

Wirkung intravenös verabfolgten Thrombins auf die Blutgerinnungszeit und auf die Thrombocyten

Erster Tierversuch

Nach Freilegung der Halsgefässe in Urethan-Aethernarkose wird der Gerinnungsbeginn des Vorversuchsblutes an zwei Proben bestimmt: *2½ Min. und 3 Min.* In zwei Messzylindern werden je 1 ccm Zitratblut für die Thrombocytenzählung aufbewahrt.

Erste Injektion von 2 ccm 4fach verdünnten Thrombins

Injektionsdauer: 140 Sek.

3 Min. nach Ende der 1. Injektion Gerinnungsbeginn: *2 Min. 30 Sek.*

Für die Thrombocytenzählung wird 1 ccm Zitratblut gewonnen.

8 Min. nach Ende der 1. Injektion Gerinnungsbeginn: *2 Min. 10 Sek.*

1 ccm Zitratblut gewonnen.

Zweite Injektion von 5 ccm 4fach verdünnten Thrombins

Injektionsdauer: 3½ Min.

Ende zweiter Injektion atmet das Versuchstier schneller und oberflächlicher. Nach kurzer Zeit wieder regelmässige Atmung.

3 Min. nach zweiter Injektion Blutentnahme.

Gerinnungsbeginn: *3 Min.*

Das gewonnene Zitratblut gerinnt nach einiger Zeit partiell (Thrombinspuren!).

10½ Min. nach zweiter Injektion Blutentnahme. Gerinnung schreitet sehr langsam fort. Nach 4 Min. leichte Plättchenagglutination. Deutliche Gerinnung tritt nach *7½ Min.* ein.

21 Min. nach der zweiten Injektion gerinnt das Blut nach *8 Min.*

Zur Kontrolle der gerinnungsfördernden Wirkung des intravenös gegebenen 4fach verdünnten Thrombins wird ca. 1 ccm frisch entnommenes Blut mit 1 Tropfen des verwendeten Thrombins versetzt: Gerinnungsbeginn nach 15 Sek.

Tötung des Kaninchens durch intravenöse Injektion von 3 ccm. Luft.

	Blutplättchen
Vorversuchsblut:	472 000/cmm
	440 000/cmm
3 Min. nach zweiter Injektion:	144 000/cmm

Demnach wird die Gerinnungszeit durch die Thrombin-Injektion um mehr als das 2½fache verlängert. Verminderung der Blutplättchen um ca. 70 %.

Zweiter Tierversuch

In Urethan-Aethernarkose werden Carotis und V. jugul. ext. frei präpariert. Vorversuchsblut gerinnt nach *3½ Min.* Es werden 6 ccm Zitratblut für die Thrombocytenzählung und die später folgenden Nebenversuche gewonnen.

Erste Injektion von 2 ccm 4fach verdünnten Thrombins

Injektionsdauer: 1 Min.
Leichte Atemstörung während der Injektion.
1½ Min nach der 1. Injektion Gerinnungsbeginn: *1 Min. 40 Sek.*
8 Min. nach der 1. Injektion Gerinnungsbeginn: *5½ Min.*
11 Min nach der 1. Injektion Gerinnungsbeginn: *4½ Min.*
5 ccm Zitratblut gewonnen.
17½ Min. nach der 1. Injektion Gerinnungsbeginn: *3 Min.*

Zweite Injektion von 2 ccm 4fach verdünnten Thrombins

Injektionsdauer: 1 Min.
Zweite Injektion wird ohne Atemstörung ertragen.
1 Min. nach Schluss der 2. Injektion Gerinnungsbeginn: *70 Sek.*
8 Min. nach der zweiten Injektion Gerinnungsbeginn: *5 Min.*
15 Min. nach der zweiten Injektion Gerinnungsbeginn: *5½ Min.*

Dritte Injektion von 3 ccm 4fach verdünnten Thrombins

Injektionsdauer: 10 Sek.
Keine Atemstörung!
4 Min nach Ende der 3. Injektion Gerinnungsbeginn: *2 Min.*
10 Min. nach Ende der 3. Injektion Gerinnungsbeginn: *1½ Min.*
5 ccm Zitratblut gewonnen.

Das Versuchstier atmet immer noch regelmässig. Es wird mit 3 ccm intravenös gespritzter Luft getötet.

Aus der angeschnittenen V. jugul. wird flüssiges, postmortales Blut aufgefangen. Sein Gerinnungsbeginn wird nach 9 Min. bemerkt.

	Thrombocyten
Im Vorversuchsblut	424 000/cmm
11 Min. nach 1. Thrombin-Injektion	208 000/cmm
10 Min. nach 3. Thrombin-Injektion	152 000/cmm

Ausser dem deutlichen Blutplättchensturz kann man aus diesem Versuche ersehen, dass der Gerinnungsbeginn kurze Zeit nach den intravenösen Thrombin-Injektionen eine ansehnliche Verzögerung erfährt. Diese Tatsache berechtigt unsere Vermutung, dass von der Leber auf den Reiz des i. v. injizierten Thrombins Antithrombin in das Blut ausgeschwemmt wird. Folgender Versuch möge die Frage klären.

8fach verdünntes Thrombin wird bis zum 20fachen Volumen mit phys. Kochsalzlösung verdünnt.

Versetzen wir 1 ccm Kaninchen-Vorversuchs-Zitratblut mit 0,5 ccm 20fach verdünnten Thrombins + 1 Tropfen 5 %iger $CaCl_2$-Lösung, so gerinnt das Blut nach *26 Sek.*

1 ccm Kaninchenblut (11 Min. nach 1. Injektion von 2 ccm 4fach verdünnten Thrombins) + 0,5 ccm 20fach verdünnten Thrombins + 1 Tropfen $CaCl_2$ gerinnt nach *23 Sek.*

1 ccm Kaninchenblut (10 Min. nach 3. Injektion von 3 ccm 4fach verdünnten Thrombins gewonnen) + 0,5 ccm 20fach verdünnten Thrombins + 1 Tropfen $CaCl_2$ gerinnt nach *26 Sek.*

Das bereits um das 20fache verdünnte Thrombin wird auf das Doppelte verdünnt, also auf 40fache Verdünnung.

1 ccm Kaninchen-Vorversuchs-Zitratblut + 0,5 ccm 40fach verdünnten Thrombins + 1 Tropfen $CaCl_2$ gerinnt nach *40 Sek.*

1 ccm Kaninchen-Zitratblut (11 Min. nach 1. Injektion von 2 ccm 4fach verdünnten Thrombins) + 0,5 ccm 40fach verdünnten Thrombins + 1 Tropfen $CaCl_2$ gerinnt nach *37 Sek.*

1 ccm Kaninchen-Zitratblut (10 Min. nach 3. Injektion von 3 ccm 4fach verdünnten Thrombins) + 1 Tropfen $CaCl_2$ gerinnt nach *2 Min. 15 Sek.*

Ein Vergleich dieser Gerinnungswerte beweist, dass in obigem Versuche kein Antithrombin im Blute kreiste.

Dritter Tierversuch

Freilegung der Halsgefässe. Das Vorversuchsblut gerinnt nach *80 Sek. und 96 Sek.*
6 ccm Zitratblut werden gewonnen.

Erste Injektion von 2 ccm 4fach verdünnten Thrombins

In 20 Sek. Versuchstier zeigt keine Atemstörung.
3 Min. nach Schluss der 1. Injektion Gerinnungsprobe: *54 Sek.*
8 Min. nach Schluss der 1. Injektion
Gerinnungsprobe: *2 Min. 27 Sek.*
14½ Min. nach Schluss der 1. Injektion
Gerinnungsprobe: *1 Min. 28 Sek.*
6 ccm Zitratblut gewonnen.
27 Min. nach Schluss der 1. Injektion
Gerinnungsprobe: *2 Min. 30 Sek.*

Zweite Injektion von 2 ccm 4fach verdünnten Thrombins

In 24 Sek., ohne Atemstörung.
1½ Min nach Ende der 2. Injektion Gerinnungsprobe: *1 Min. 58 Sek.*
8 Min. nach Ende der 2. Injektion Gerinnungsprobe: *7 Min. 58 Sek.*

Ca. 10 Min. nach Ende der 2. Injektion, Gewinnung von 5 ccm Zitratblut. Versuchstier wird dyspnoisch. Krampfartige, langsame Atemzüge folgen sich. Künstliche Atmung versagt. Bevor Versuchstier stirbt, kann noch aus der Carotis Blut gewonnen werden: es gerinnt erst nach 10 Min.

	Blutplättchen
Vorversuchsblut	396 000/cmm
14½ Min. nach 1. Injektion	196 000/cmm
ante exitum	180 000/cmm

Untersuchung über den Grund der Gerinnungsverlängerung im obigen Versuch. *Liegt ein Antithrombokinin vor?*

Mit verdünntem Strumapreßsaft (1 Teil Struma + 5 Teile phys. Kochsalzlösung gekocht und filtriert) = Thrombokinin (3,0 ccm + 17,0 Wasser), Austestung an menschlichem Blut:

Menschliches Zitratblut		verdünntes Thrombokinin		5%ige $CaCl_2$-Lösung	Gerinnung nach
2 ccm	+	—	+	2 Tropfen	7 Min.
2 ccm	+	0,5 ccm	+	2 Tropfen	4 Min. 40 Sek.
2 ccm	+	1,0 ccm	+	2 Tropfen	3 Min. 50 Sek.
		unverdünntes Thrombokinin			
2 ccm	+	1,0 ccm	+	2 Tropfen	1½ Min.

A.

Kaninchenblut:

Vorversuchs-zitratblut		verdünntes Thrombokinin		5%ige $CaCl_2$-Lösung	Gerinnungsbeginn nach
a. 1 ccm	+	—	+	1 Tropfen	3 Min.
b. 1 ccm	+	0,25 ccm	+	1 Tropfen	1½ Min.
c. 1 ccm	+	0,1 ccm	+	1 Tropfen	2½ Min.
Zitratblut nach Versuch					
a_1 1 ccm	+	—	+	1 Tropfen	7 Min.
b_1 1 ccm	+	0,25 ccm	+	1 Tropfen	2 Min. 55 Sek.
c_1 1 ccm	-	0,1 ccm	+	1 Tropfen	3½ Min.

B.

Vorversuchs-zitratblut		unverdünntes Thrombokinin		5%ige $CaCl_2$-Lösung	Gerinnungsbeginn nach
a. 1 ccm	+	0,5 ccm	+	1 Tropfen	65 Sek.
b. 1 ccm	+	1,0 ccm	+	1 Tropfen	53 Sek.
Zitratblut nach Versuch					
a_1 1 ccm	+	0,5 ccm	+	1 Tropfen	98 Sek.
b_1 1 ccm	+	1,0 ccm	+	1 Tropfen	80 Sek.

Vergleicht man den Gerinnungsbeginn von *a* zu a_1, *b* zu b_1 und c zu c_1 in A und B, so scheint ein Antithrombokinin vorzuliegen. (Widerlegung später.)

Vierter Tierversuch

Wirkung intravenös gegebenen Thrombokinins,
einer Vorstufe des Thrombins.

Thrombokinin = gekochter Strumapreßsaft.

Dem ca. 2 kg schweren Kaninchen werden in üblicher Weise die Halsgefässe freigelegt. Vor Versuch gerinnt das Blut nach 2½ Min.

1 ccm Zitratblut wird für die Thrombocytenzählung gewonnen.

Erste Injektion von 2 ccm frischem Thrombokinin in 30 Sek.

3 Min. nach der 1. Injektion Gerinnungsbeginn: *2 Min. 50 Sek.*

Zweite Injektion von 3 ccm frischem Thrombokinin Injektionsdauer: ½ Min.

2 Min. nach der 2. Injektion Gerinnungsbeginn: *3 Min. 10 Sek.*

Dritte Injektion von 1 ccm frischem Thrombokinin in 15 Sek.

3½ Min. nach der 3. Injektion Gerinnungsbeginn: *2 Min. 20 Sek.*
14 Min. nach der 3. Injektion Gerinnungsbeginn: *3 Min. 10 Sek.*
1 ccm Zitratblut.

Vierte Injektion von 3 ccm frischem Thrombokinin in ½ Min.

6 Min. nach der 4. Injektion Gerinnungsbeginn: *23 Min.;* nach 39 Min. ist die Gerinnung immer noch unvollständig.

Zur Klärung der Gerinnungsstörung wird frisch entnommenes Blut mit wenig Thrombokinin vermischt. Die Gerinnung tritt bereits nach 2 Min. 10 Sek. ein. Ein Zeichen dass Prothrombin, Ca Jonen und Fibrinogen noch vorhanden sind.

	Thrombocyten
Vorversuchsblut	292 000/cmm
Nach 3. Injektion	160 000/cmm

Aus letztem Versuch erfolgt, dass auch durch i. v. Thrombokinininjektion die Gerinnungszeit verlängert wird und die Thrombocyten stark vermindert werden.

II.

Welche Funktion hat die Leber im Thrombinabbau?

Fünfter Tierversuch

Intravenöse Injektion von Thrombin und Ligatur der porta hepatis

Dem Versuchstier werden Carotis und V. jug. in üblicher Weise freigelegt. 1 ccm Zitratblut wird für die Thrombocytenzählung gewonnen. Vorversuchsblut gerinnt in *1½ Min.*

Erste Injektion von 2 ccm 4fach verdünntem Thrombin

In 3 Min., ohne wesentliche Atemstörung.
1½ Min. nach Ende der 1. Injektion Gerinnungsbeginn: *4½ Min.*
8 Min. nach Ende der 1. Injektion Gerinnungsbeginn: *1 Min. 50 Sek.*

Zweite Injektion von 2 ccm 4fach verdünntem Thrombin

In 1 Min. Kaninchen atmet dabei normal weiter.
1 Min. nach Ende der 2. Injektion Gerinnungsbeginn: *45 Sek.*
4 Min. nach Ende der 2. Injektion Gerinnungsbeginn: *45 Sek.*
7½ Min. nach Ende der 2. Injektion Gerinnungsbeginn: *2½ Min.*

Das nach 2. Injektion gewonnene Zitratblut gerinnt spontan trotz Zitrat (Thrombinspuren vorhanden!).

Ligatur der porta hepatis

Bereits 2 Min. nach Unterbindung der porta hepatis setzt die Atmung aus. Das Herz schlägt noch. Durch künstliche Atmungsübungen erfolgt leichte Erholung, Kaninchen atmet wieder. 6 Min. nach Ligatur der Leber porta wird 1 ccm Thrombin intravenös injiziert. Versuchstier zeigt einige tiefe und forcierte Atemzüge. Darauf Aussetzung der Atmung und der Herztätigkeit ca. 7½ Min. nach unterbundener porta hepatis.

Es wird etwas Blut aus einer V. jugularis des toten Tieres aspiriert. Es gerinnt nach 12 Min.; bei einer zweiten Gerinnungsprobe nach 10½ Min. Durch Zusatz von Thrombin gerinnt dieses venöse Blut in 10 Sek., durch Zugabe von etwas Thrombokinin nach 8 Min.

Sektionsbefund: Im Herzen findet sich nebst flüssigem Blut etwas Defibrinierungsgerinnsel. Aa. pulmonales enthalten Cruor; flüssiges Blut füllt die Vv. jugulares. Cruor in der V. cava inf., Cruor und etwas flüssiges Blut sind in der rechten V. femoralis zu finden.

Die *Thrombocytenzählung* ergibt:

Vorversuchs-Zitratblut	320 000	Thromboc cmm
Nach Exitus Zitratblut	72 000	»
Nach Exitus » (ca. 1 Min. später)	64 000	»

Der fünfte Tierversuch bestätigt die Ergebnisse der in der Einleitung erwähnten Vorversuche: Das intravenös injizierte Thrombin wird vor der Portaligatur ohne gröbere Störungen vertragen (mit Ausnahme des Plättchensturzes und der temporären Gerinnungsstörung). Nach Unterbindung der porta hepatis geht das Versuchstier infolge intravasaler Gerinnung rasch zugrunde. Damit scheint bewiesen zu sein, dass eine Thrombinzerstörung in der Leber erfolgt.

Sechster Tierversuch

Intravenöse Injektion von Thrombin und Leberextirpation

Urethan-Aethernarkose und Freilegung der Halsgefässe. Im Vorversuch gerinnt das Blut nach 2 Min. 50 Sek. 1 ccm Zitratblut wird gewonnen.

Erste Injektion von 2 ccm 4fach verdünntem Thrombin in 10 Sek. Zwei Minuten später:

Zweite Injektion von 2 ccm 4fach verdünntem Thrombin in 10 Sek. Die Atmung des Versuchstieres wurde in keiner Weise gestört.

4 Min nach Ende der 1. Injektion — Gerinnungsanfang: *3 Min.*
6 Min. nach Ende der 1. Injektion — Gerinnungsanfang: *3 Min.*

Nach Eröffnung der Bauchhöhle werden Pfortader, wie auch alle andern Lebergefässe abgeklemmt und proximal der Leber durchschnitten. *Leber wird in toto entfernt.* Das Kaninchen atmet ungestört und regelmässig weiter.

8 Min. nach der Leberextirpation werden 2 ccm 4fach verdünntes Thrombin in 10 Sek. in die V. jugul. injiziert. Kaum ist eine Minute

verstrichen, so setzt Atemstörung ein. Das Herz schlägt noch weiter. Kurze Zeit später treten vereinzelte Atemkrämpfe auf. Ihre Intensität wird immer schwächer. 4 Min. nach letzter Thrombininjektion erlöscht die Atmung vollständig.

Etwa 11 Min. nach Entfernung der Leber beginnt auch das Herz unregelmässig zu schlagen. Seine Kontraktionen sind nur mehr oberflächlich, denn nach Oeffnung der Carotis treibt das Herz kein Blut mehr aus derselben aus.

Ein Versuch, Blut aus der V. jugul. zu aspirieren, misslingt. Das Blut ist fest geronnen. Das aus dem noch oberflächlich schlagenden Herzen gewonnene Blut gerinnt nicht mehr, da es defibriniert ist, und dient ohne Zugabe von Na Zitrat für die Thrombocytenzählung. Nun wird das Herz in toto herausgenommen. Das aus seinen Gefässen aufgefangene Blut zeigt erst nach ½ Stunde vereinzelte kleine Gerinnsel.

Sektionsbefund: Im rechten Atrium Cordis und im r. Ventrikel finden sich defibrinierte Gerinnsel in Form feiner Fibrinklumpen. V. cava sup., Vv. jugulares, wie alle Pulmonalgefässe weisen zum Teil massive Cruorausgüsse auf. In der V. cava inf., in den Spermaticalgefässen und in den Vv. iliacae ist teils flüssiges Blut, teils defibrinierte Gerinnsel zu finden.

	Blutplättchen
Vorversuchsblut	336 000
Nach 2. Injektion von 2 ccm Thrombin	108 000

Ist es die Folge der ausgeschalteten Leber oder der durch die Portaligatur unterbundenen Darmzirkulation, welche den Tod nach Thrombin-Injektion bewirken? Wenn nachgewiesen werden kann, dass trotz Portaligatur das venöse Darmblut gleichwohl in die allgemeine Zirkulation gelangt, so wäre der Nachweis erbracht, dass die nach Portaligatur auftretenden Störungen auf Ausfall der thrombinabbauenden Leberfunktion zu beziehen sind. Aus dem Grunde wird folgender Nebenversuch ausgeführt:

Distal der Portaligatur wird Wasser in die V. portae eingespritzt. Nach kurzer Zeit fliesst blutige Flüssigkeit aus der angeschnittenen V. cava inf.

Um einem klareren Ueberblick zu dienen, sei hier ein Nebenversuch vorangeführt, den wir eigentlich in unserem 12. Tierversuch vornahmen:

Zum Nachweis eines bestehenden Kollateral-Kreislaufes zwischen Porta- und Cava-System geht man wie folgt vor: Am toten Tier werden Aorta descendens und V. portae unterbunden; die V. cava inf. wird angeschnitten. Im distalen Teil der V. portae spritzen wir

Natriumzitratlösung ein. Nach Injektion mehrerer ccm Flüssigkeit sehen wir, dass das noch in der V. cava inf. gelegene Blut nebst Luftblasen langsam ausgeschwemmt werden.

Diese zwei eben angeführten Nebenversuche berechtigen uns zur Annahme, dass ein Kollateralkreislauf zwischen V. portae und Cava-System wohl besteht. Damit ist erwiesen, dass die nach Portaligatur auftretenden Störungen auf Wegfall der thrombinabbauenden Leberfunktion beruhen und nicht auf primären Zirkulationsstörungen.

Zur Entscheidung der Frage, ob im strömenden Blute ein Antithrombokinin vorkommt wird folgender Versuch angelegt:

Vor Versuch wird eine V. jugularis an zwei Stellen unterbunden und im Venenteil zwischen den Ligaturen eine kleine Menge, ca. $^1/_{20}$ ccm, 3fach verdünnten Thrombokinins injiziert. Nach Exitus enthält der unterbundene Venenteil massiven Cruor. Ein ligiertes Kontrollvenenstück zeigt flüssiges Blut. Demnach kreist im Blute kein Antithrombokinin.

Siebenter Tierversuch

Intravenöse Thrombin-Injektion bei unterbundener porta hepatis

In Urethan-Aethernarkose werden Carotis und V. jugularis freigelegt. Das Blut zeigt seinen Gerinnungsbeginn nach 2 Min. 10 Sek. Gewinnung von 1 ccm Zitratblut.

Nach eröffneter Bauchhöhle wird die porta hepatis ligiert. Kurze Zeit nach ihrer Ligatur werden 2 ccm 4fach verdünnten Thrombins in die V. jugularis injiziert. Bereits nach Injektion von 1½ ccm in der Zeitdauer von 25 Sekunden setzt die Atmung plötzlich aus, aber trotzdem wird ½ ccm Thrombin nachgegeben. Man beseitigt die Portaligatur und sucht das Tier durch künstliche Atmung zu retten. Allein das Versuchstier zeigt einige Streckkrämpfe, dann wenige kurze Atemzüge und stirbt.

Am toten Tier wird sofort mittels einer Spritze Blut aus den Halsvenen zu aspirieren versucht. Das Blut ist jedoch darin festgeronnen. Aus den Vorhöfen wird 1 ccm Blut gewonnen und citriert. 1 Stunde später ist auch dieses Blut deutlich geronnen.

Der *Sektionsbefund* ergibt: Massive Gerinnsel im r. Vorhof, Cruor und wenig flüssiges Blut im rechten Ventrikel, Defibrinierungs-

gerinnsel in der lk. Herzkammer, Cruor im lk. Atrium. Rechte und linke pulmonal Arterien sind ausgefüllt mit festen und zusammenhängenden Gerinnseln, die bis ins Herz zurück und in dem ganzen peripheren Verlauf dieser Gefässe verfolgbar sind. Sämtliche Venen (jugulares, cavae, femorales) enthalten massiv-geronnene Blutmassen. Aus dem unterbundenen Teil der V. portae fliesst etwas flüssiges Blut und dünner Cruor.

Wiederum tritt bei Thrombin-Injektion nach unterbundener porta hepatis der Tod des Kaninchens plötzlich ein. Die ausgedehnte intravasale Gerinnung ist als Folge der Thrombinwirkung bei ausgeschalteter Leber zu bewerten.

Achter Tierversuch

Ligatur der porta hepatis und Injektion von Thrombin

In Urethan-Aethernarkose werden die Halsgefässe in gewöhnlicher Weise freipräpariert, die Bauchhöhle eröffnet. Vorversuchsblut gerinnt nach 2 Min. 20 Sek. Für die Thrombocytenzählung wird 1 ccm Zitratblut gewonnen.

Nach Ligatur der porta hepatis wird ½ ccm 4fach verdünnten Thrombins in ca. 25 Sekunden in die V. jugularis injiziert. Während der ersten Sekunden nach der Thrombin-Injektion treten keine Atemstörungen auf. Die Atmung wird aber etwa 30 Sekunden nach Injektion schneller und oberflächlicher und scheint 1½ Min. nach der Thrombin-Injektion völlig ausgesetzt zu haben. Es folgen einige Muskelkrämpfe und kurze Atemstösse, das Tier stirbt.

Post mortem gerinnt Blut, der Cava inf. entnommen, nach 3 Min.; 1 ccm Cavablut wird citriert.

Sektion: Im rechten Vorhof und in der rechten Herzkammer ist zum Teil Cruor, zum Teil Defibrinierungsgerinnsel. Linkes Herz und Pulmonalgefässe enthalten makroskopisch weder Gerinnsel noch Cruor. In den Vv. jugulares ist flüssiges Blut und wenig Cruor. In der V. cava inf. und in den femoral Vv. finden wir flüssiges Blut.

	Blutplättchen
Vorversuchsblut	388 000/cmm
Sofort nach Exitus aus der V. cava aspiriertes Blut	128 000/cmm

Unsere Schlussfolgerung lautet hier gleich wie im vorangehenden 7. Versuch.

Neunter Tierversuch

a. Injektion von Thrombin in die V. portae
b. Portaligatur und Injektion von Thrombin in die V. jugul.

Urethan-Aethernarkose. Freilegung der Halsgefässe, Eröffnung der Bauchhöhle.

Gerinnungsbeginn von Vorversuchsblut: 3 Min. 20 Sek. 5 ccm Blut werden mit Na zitrat versetzt.

a. **Erste Injektion von 4 ccm 4fach verdünntem Thrombin** in die V. portae. Injektionsdauer: 2 Min.

2½ Min. nach Ende der 1. Injektion
Gerinnungskontrolle: *1 Min. 45 Sek.*

1 ccm Zitratblut gewonnen.

6 Min. nach Ende der 1. Injektion
Gerinnungskontrolle: *2 Min. 15 Sek.*

11 Min. nach der 1. Injektion:

Zweite Injektion von 4 ccm 4fach verdünntem Thrombin in die **V. portae.** Dauer der Injektion: 1 Min. 20 Sek.

Nach Injektion von 3 ccm Thrombin verlangsamt sich die Atmung für kurze Zeit und wird wieder regelmässig.

2 Min. nach Ende der 2. Injektion
Gerinnungskontrolle: *4 Min. 45 Sek.*

Gerinnung schreitet langsam fort, nach 9 Min. ist Cruor noch ungebunden.

13 Min. nach Ende der 2. Injektion
Gerinnungskontrolle: *8 Min. 15 Sek.*

Gerinnung geht sehr langsam vor sich.

3 ccm Zitratblut gewonnen.

Etwa 20 Min. nach der 2. Injektion werden 5 ccm Blut aus der Carotis aufgefangen und Natriumcitricum zugegeben.

20 Min. nach Ende der 2. Injektion
Gerinnungskontrolle: *7 Min. 20 Sek.*

b. ½ Stunde nach unserer 2. Thrombin-Injektion erfolgt die **Ligatur der porta hepatis.**

1 ccm 4fach verdünntes Thrombin wird in die V. jugul. in 10 Sek. injiziert. Schon während der Injektion wird die Atmung zunächst rasch und klein; 1 Min. nach letzter Injektion verlangsamt sich die Atmung und wird zusehends oberflächlicher. Die Porta-

ligatur wird rasch gelöst und künstliche Atmung angewendet. Versuchstier erholt sich aber nicht mehr.

Sektionsbefund: Nach Oeffnung der Thorax pulsiert das Herz noch einige Zeit. dabei fliesst kein Blut aus der eröffneten Carotis. Rechtes Herz ist prall mit Blut gefüllt. Die rechte Herzkammer enthält Defibrinierungsgerinnsel, im rechten Vorhof ist etwas Cruor. Art. pulmonalis und ihre Verzweigungen schliessen teils Cruor, teils massive Blutausgüsse in sich. Linke Herzhälfte ist leer. In der V. cava finden wir Cruor und flüssiges Blut, in der V. portae und in den Vv. jugul. flüssiges Blut.

	Blutplättchen
Vorversuchszitratblut	447 000/cmm
$2^1/_2$ Min. nach 1. Thrombin-Injektion	220 000/cmm
13 Min. nach 2. Thrombin-Injektion	145 000/cmm
20 Min. nach 2. Thrombin-Injektion	152 000/cmm

Die ausgesprochene Gerinnungsverzögerung nach Thrombin-Injektion im vorangehenden Versuch veranlasst uns zu einer letzten Prüfung auf Vorhandensein von Antithrombin oder von Antithrombokinin im Kaninchenblut.

a. Kontrollversuch:

Vorversuchszitratblut

1 ccm + 1 Tropfen 5 %ig. $CaCl_2$: gerinnt in 3 Min.

Blut nach 8 ccm Thrombin i. v.

1 ccm + 1 Tropfen $CaCl_2$: gerinnt in 6 Min. 45 Sek.

b. Antithrombinnachweis: Hierzu wird 4fach verdünntes Thrombin noch 10 mal. also bis zum 40fachen Vol. verdünnt.

Vorversuchs-zitratblut		40fach verdünntes Thrombin		5%ige $CaCl_2$-Lösung	Gerinnung in
1 ccm	+	0,5 ccm	+	1 Tropfen	53 Sek.
Blut nach 8 ccm Thrombin i. v.					
1 ccm	+	0,5 ccm	+	1 Tropfen	55 Sek.

Damit ist erwiesen, dass die Gerinnungsverlängerung nach intravenöser Thrombinzufuhr nicht auf Anwesenheit eines Antithrombins beruhen kann.

c. Antithrombokininnachweis durch 10fach verdünntes Thrombokinin.

Vorversuchs-zitratblut		10fach verdünntes Thrombokinin		5%ige $CaCl_2$-Lösung	Gerinnung in
1 ccm	+	0,5 ccm	+	1 Tropfen	105 Sek.
Blut nach 8 ccm Thrombin i. v.					
1 ccm	+	0,5 ccm	+	1 Tropfen	180 Sek.

Es scheint hier ein Antithrombokinin vorzuliegen.

Es ist nun aber möglich, dass durch die starke Blutplättchenverminderung (Wegfall von Reaktionszentren) das Thrombokinin nicht so gut zur Wirkung kommt. Deshalb Ersatz der «inneren Oberfläche» durch Kaolinkörner-Suspension:

Vorversuchs-zitratblut	10fach verdünntes Thrombokinin	Kaolin-Suspension	5%ige $CaCl_2$-Lösung	Gerinnung in
0,5 ccm	+ 0,5 ccm	+ 0,5 ccm	+ 1 Tropfen	110 Sek.
Blut nach 8 ccm Thrombin i. v.				
0,5 ccm	+ 0,5 ccm	+ 0,5 ccm	+ 1 Tropfen	115 Sek.

Diese praktisch gleichhohen Gerinnungswerte beweisen, dass kein Antithrombokinin Ursache der Gerinnungsverzögerung nach intravenöser Thrombin-Injektion sein kann: die Verkleinerung der «inneren Oberfläche» durch Reduktion der Blutplättchenzahl scheint der Grund der Gerinnungsverlängerung zu sein.

Bei der intravasalen Defibrinierung jedoch werden nicht nur die Blutplättchen, welche ja besondere Affinität zu frisch ausgefälltem Fibrin haben, sondern möglicherweise auch das Prothrombokinin vermindert. Das Prothrombokinin scheint nämlich in verschieden reaktionsfähigen Wertstufen im Blute zu kreisen. Durch Defibrinieren des Blutes dürfte das «reife» Prothrombokinin auch an das Fibrin gebunden werden, und es wird eine Zeitlang dauern, bis sich reaktionsfähiges Prothrombokinin nachgebildet hat. Durch partielle Defibrinierung sollte es nun möglich sein, eine immer grössere Gerinnungsverzögerung zu erhalten. Dies beweisen folgende Versuche:

A.

Von 15 ccm menschl. Zitratplasma werden 5 ccm (I) separat aufbewahrt,

10 ccm (II) werden mit 1 Tropfen 8fach verdünntem Thrombin versetzt, wobei das auftretende Fibrin sogleich entfernt wird. Beide Zitratproben werden bei Zimmertemperatur aufbewahrt. 12 Std. später Gerinnungskontrolle:

Zitratplasma

von I 1 ccm — 1 Tropfen $CaCl_2$ gerinnt nach *6 Min. 10 Sek.*

von II 1 ccm — 1 Tropfen $CaCl_2$ gerinnt nach *20 Min.*

24 Stunden später

von I 1 ccm — 1 Tropfen $CaCl_2$ gerinnt nach *6 Min.*

von II 1 ccm — 1 Tropfen $CaCl_2$ gerinnt nach *24 Min.*

B.

15 ccm menschl. Zitratplasma:

Davon 5,0 ccm separat I,

10,0 + 1 Tr. 8fach verd. Thrombin II.

Entfernung des in II ausgefallenen Fibrins. Aufbewahrung von I und II bei Zimmertemperatur.

21 Stunden nach Versuchsanordnung wird II filtriert und die Gerinnungszeit bestimmt.

Zitratplasma

von I 1 ccm − 1 Tropfen $CaCl_2$ gerinnt in *4 Min. 45 Sek.*
von II 1 ccm + 1 Tropfen $CaCl_2$ gerinnt in *5 Min.*

48 Stunden nach Versuchsanordnung:

von I 1 ccm + 1 Tropfen $CaCl_2$ gerinnt in *5 Min. 20 Sek.*
von II 1 ccm + 1 Tropfen $CaCl_2$ gerinnt in *21 Min.*

65 Stunden nach Versuchsanordnung:

von I 1 ccm + 1 Tropfen $CaCl_2$ gerinnt in *8½ Min.*
von II 1 ccm + 1 Tropfen $CaCl_2$ gerinnt in *14½ Min.*

Da durch Zugabe von etwas Kaolinsuspension zu den Plasmaproben die Gerinnungsdifferenzen nicht ganz aufgehoben werden, ist damit erwiesen, dass die Gerinnungsverlängerung nach intravenöser Thrombin-Injektion verursacht wird: teils durch Verminderung der Blutplättchen, teils durch Wegfall des für die Spontangerinnung nötigen Prothrombokinins.

III.

Wird die Thrombinwirkung durch Mitinjektion von Heparin gehemmt?

Bisher hatten wir immer als konstanten Befund Plättchensturz nach intravenöser Thrombin-Injektion. Besteht nun ein Zusammenhang zwischen Plättchensturz und Gerinnung? Entscheidung durch gleichzeitige Heparin-Injektion, welche Thrombin neutralisiert.

Zehnter Tierversuch

Intravenöse Injektion von Heparin — Thrombin

Die Halsgefässe werden unter gewöhnlicher Narkose freigelegt. Zwei Gerinnungsproben: 2 Min. 50 Sek. und 2 Min. 22 Sek. Für die Thrombocytenzählung werden 2 Blutproben gewonnen.

Erste Injektion
von 2 ccm Heparin «Roche» und 2 ccm 4fach verdünntem Thrombin,
die zuerst miteinander gut gemischt werden. Injektionsdauer: 30 Sek. Die Atmung wird dabei in keiner Weise beeinflusst.

5 Min. Nach Ende der 1. Injektion
Gerinnungsbeginn: *21 Min. 20 Sek.*
1 ccm Zitratblut gewonnen.

12 Min. nach Ende der 1. Injektion
Gerinnungsbeginn: *22 Min. 45 Sek.*
1 ccm Zitratblut.

Zweite Injektion von 10 ccm 4fach verdünntem Thrombin,
in 70 Sekunden. Die Atmung bleibt ungestört.
3 Min. nach Ende der 2. Injektion Gerinnungsbeginn: *21 Min.*

Dritte Injektion von 6 ccm 4fach verdünntem Thrombin
in 20 Sekunden. Atmung bleibt normal.
30 Min. nach Ende der 3. Injektion Gerinnungsbeginn: *24 Min.*
1 ccm Zitratblut gewonnen.

Vierte Injektion von 3 ccm 4fach verdünntem Thrombin
(10 Tage alt). Keine Atmungsveränderung.
Injektionsdauer: 10 Sek.
5 Min. nach Ende der 4. Injektion Gerinnungsbeginn: *17 Min.*
7 Min. nach Ende der 4. Injektion Gerinnungsbeginn: *16 Min.*
1 ccm Zitratblut gewonnen.

Fünfte Injektion von 4 ccm 5fach verdünntem Thrombokinin in 30 Sekunden. Versuchstier atmet oberflächlicher, erholt sich aber nach kurzer Zeit.

3 Min. nach Ende der 5. Injektion Gerinnungsbeginn: *15 Min.*
1 ccm Zitratblut.

13 Min. nach Ende der 5. Injektion Gerinnungsbeginn: *20 Min.*
1 ccm Zitratblut.

Tötung des Kaninchens durch intravenöse Injektion von 3 ccm Luft.

	Thrombocyten
Vorversuchsblut	414 000/cmm
Vorversuchsblut	408 000/cmm
5 Min. nach 1. Injektion von Heparin + Thrombin	408 000/cmm
5 Min. nach 1. Injektion von Heparin + Thrombin	404 000/cmm
½ Min. nach 3. Injektion (nach 16 ccm Thrombin)	192 000/cmm
7 Min. nach 4. Injektion (nach 19 ccm Thrombin)	200 000/cmm
3 Min. nach 5. Injektion (Thrombokinin)	80 000/cmm
13 Min. nach 5. Injektion (Thrombokinin)	76 000/cmm

Hiermit ist der Beweis erbracht, dass ein Zusammenhang zwischen Gerinnung und Blutplättchensturz sicherlich besteht, dass ferner kleine Mengen Heparin relativ grosse Mengen Thrombin neutralisieren. Folglich verhindert Heparin die intravasale Defibrinierung und zugleich den Ausfall von Blutplättchen. Heparin verlängert die Gerinnungszeit. Erst grosser Thrombin-Ueberschuss, nach Heparin injiziert führt zu Defibrinierung und Thrombocytenverminderung.

Elfter Tierversuch

Vorversuchsblut gerinnt nach 2 Min. 40 Sek. und nach 3 Min. 50 Sek.
1 ccm Zitratblut.

Erste Injektion von 2 ccm Heparin + 2 ccm Thrombin, gut gemischt, in die V. jugul.

3½ Min. nach der 1. Injektion Gerinnungsbeginn: *17 Min.*
Gerinnung geht langsam vor sich und bildet erst nach 27 Min. seit der Blutentnahme einen deutlichen Cruor.

4 Min. nach der 1. Injektion wird 1 ccm Zitratblut gewonnen.

12 Min. nach der 1. Injektion Gerinnungsbeginn: *16 Min.*

Zweite Injektion von 5 ccm 4fach verdünntem Thrombin verursacht keine Atemstörung.

4 Min. nach der 2. Injektion Gerinnungsbeginn: 4½ *Min.*
13 Min. nach der 2. Injektion Gerinnungsbeginn: *4 Min.*
1 ccm Zitratblut.

Tötung des Tieres durch Luftembolie.

	Blutplättchen
Vorversuchsblut	400 000 cmm
4 Min. nach 1. Injektion von Heparin — Thrombin	380 000 »
5 Min. nach 2. Injektion von Thrombin allein	240 000 »
13 Min. nach 2. Injektion von Thrombin allein	240 000 »

Aus diesem Versuch lässt sich dieselbe Folgerung ziehen, wie aus dem vorangehenden zehnten Tierversuch.

Zwölfter Tierversuch

Intravenöse Injektion von Heparin — Thrombin

Dem Versuchstier werden die Halsgefässe in Urethan-Aethernarkose freipräpariert. Vorversuchsblut hat seinen Gerinnungsbeginn nach $1^1/_2$ Min. 1 ccm Zitratblut wird gewonnen.

Zu 1 ccm Heparin werden 2 ccm 4fach verdünntes Thrombin gegeben. Beides wird gut gemischt und intravenös injiziert. Bei der Injektionsdauer von 60 Sek. treten keine Zeichen von Atemstörung auf. Versuchstier atmet normal weiter.

3 Min. nach Schluss der Heparin-Thrombin-Injektion. Blutentnahme. 1 ccm Blut wird citriert. Die Gerinnungsprobe zeigt, dass ein minimaler Gerinnungsbeginn nach 10 Min. 10 Sek. eintritt. 28 Min. später ist die Gerinnung immer noch schwach, und 1 Stunde nach der Blutentnahme hat sich noch kein rechtes Coagulum gebildet. Die Gerinnungstendenz ist offenbar gering. (Nebenbei sei erwähnt, dass das injizierte Thrombin frisches Zitratblut in 7 Sekunden zum Gerinnen bringt.)

Versuchstier wird durch intravenöse Luftinjektion getötet.
Nebenversuch siehe 6. Tierversuch S. 13.

	Blutplättchen
Vorversuchsblut	304 000/cmm
Nach Injektion von Heparin — Thrombin	308 000 cmm

Somit ist sicher erwiesen, dass Heparin jede Blutplättchenverminderung durch Thrombin-Injektion verhindert.

Zusammenfassung

Nach intravenöser Thrombin-Injektion beim Kaninchen erfolgen Blutplättchenverminderung und Gerinnungsverlängerung nach anfänglicher Gerinnungssteigerung. Der Plättchenausfall nach intravenöser Injektion von

2	ccm	4fach	verdünntem	Thrombin	beträgt	ca.	50 %
4	»	»	»	»	»	»	55 %
7	»	»	»	»	»	»	64—70 %

bei einer durchschnittlichen Thrombocytenzahl von 395 000/cmm in Vorversuchsblut. Die Gerinnungsverzögerung steigert sich um 2 bis 6½ Min. Der Thrombocytensturz beruht auf partieller Defibrinierung des strömenden Blutes, wobei die Plättchen sich mit dem frisch ausfallenden Fibrin beladen, verklumpen und in Kapillargebieten zurückgehalten werden*). Die Gerinnungsverlängerung ist bedingt durch den bedeutenden Ausfall von Blutplättchen (= Verminderung der Reaktionszentren für frisch sich bildendes Fibrin) und von reaktionsfähigem Prothrombokinin.

Nach Portaligatur sterben die Kaninchen nach intravenöser Injektion von 0,5—1 ccm 4fach verdünntem Thrombin (Injektionsdauer 10—25 Sekunden) innerhalb einer Minute an den Folgen intravasaler Gerinnung. Die Leber besitzt also eine stark thrombinzerstörende Funktion.

Heparin besitzt die Fähigkeit, Thrombin zu neutralisieren und damit jeden Blutplättchensturz nach Thrombin-Injektion zu verhindern.

Beispiel: Vorversuchsblut enthält 304 000 Thrombocyten/cmm; nach intravenöser Injektion von 1 ccm Heparin + 2 ccm 4fach verdünnten Thrombins, beides gut miteinander gemischt, erhalten wir 308 000 Plättchen/cmm (also kein Plättchensturz).

Da auch beim Menschen durch Heparin-Injektion unmittelbar nach einem operativen Eingriff der sonst im Durchschnitt 11 % ausmachende Plättchensturz 1 Stunde nach der Operation ausbleibt (Dissertation über « Eine neue einfache Blutplättchenzählmethode » von Barnett Rosenblum, Bern, 1936), scheint Heparin theoretisch ein wirksames Mittel zur Verhinderung postoperativer Fernthrombosen.

* Siehe Inauguraldissertation von R. Bing, Bern, 1936.

Inhaltsverzeichnis

Einleitung 3

Versuchsanordnung 3
a. Die Thrombingewinnung 3
b. Die Gerinnungsbestimmung 4
c. Die Thrombocytenzählung 4
d. Zum eigentlichen Tierversuch 4

I. Wirkung intravenös verabfolgten Thrombins auf die Blutgerinnungszeit und auf die Thrombocyten 5
Erster Tierversuch 5
Zweiter Tierversuch 6
Dritter Tierversuch 8
Vierter Tierversuch 9

II. Welche Funktion hat die Leber im Thrombinabbau? 11
Fünfter Tierversuch 11
Sechster Tierversuch 12
Siebenter Tierversuch 14
Achter Tierversuch 15
Neunter Tierversuch 16

III. Wird die Thrombinwirkung durch Mitinjektion von Heparin gehemmt? 20
Zehnter Tierversuch 20
Elfter Tierversuch 21
Zwölfter Tierversuch 22
Zusammenfassung 23